

Studi *Molecular Docking* Senyawa Isoflavonoid Dadap Ayam (*Erythrina variegata*) Terhadap Reseptor Plasminogen Sebagai Agen Trombolitik Pada Penyakit Infark Miokard

Molecular Docking Study of Isoflavonoid Erythrina variegata To Plasminogen Receptor as Thrombolytic Agent on Myocardial Infarction Disease

Penulis Rizky Arcinthy Rachmania^{1*}, Hariyanti Hariyanti¹, Dewi Susilawati¹

Afiliasi ¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA (UHAMKA), Islamic Center Jln. Delima II/IV Klender, Jakarta Timur

Kata Kunci

- dadap ayam
- plasminogen
- isoflavonoid
- trombolitik
- docking

Keywords

- *Erythrina variegata*
- *plasminogen*
- *isoflavonoid*
- *thrombolytic*
- *docking*

Diterima 3 Maret 2020

Direvisi 23 November 2021

Disetujui 18 Februari 2022

*Penulis Koresponding

Rizky Arcinthy Rachmania

email:

rizky_arcinthy@uhamka.ac.id

ABSTRAK

Dadap ayam merupakan salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai agen trombolitik. Senyawa isoflavonoid berpotensi memacu perubahan plasminogen yang berperan dalam proses pembentukan fibrin yang menyebabkan terbentuknya bekuan fibrin yang dapat menyumbat pembuluh darah arteri sehingga menyebabkan terjadinya infark miokard. Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi senyawa isoflavonoid dari kulit batang dadap ayam yang diharapkan dapat menjadi kandidat obat trombolitik. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah molecular docking dengan menggunakan bantuan software Autodock Vina dan Pymol. Hasil penelitian menunjukkan nilai ΔG binding affinity streptokinase sebagai ligan standar -8,4 kkal/mol dan turunan isoflavonoid yang memiliki nilai ΔG binding affinity terendah terdapat pada folitenol -11,5 kkal/mol dan orientanol C -11,4 kkal/mol. Sehingga dapat disimpulkan turunan isoflavonoid dadap ayam mempunyai potensi ikatan lebih baik dibandingkan dengan streptokinase sebagai ligan standar.

ABSTRACT

Erythrina variegata is one of the plants that have efficacy as thrombolytic agent. Isoflavonoid compound has the potential to accelerate the changes of plasminogen which plays important role in the forming of fibrin, that causes the formation of fibrin clots that can clog the arteries thus causing myocardial infarction. This study aimed to look at the activity of isoflavonoid compounds from *Erythrina variegata* bark which are expected to be candidates for thrombolytic drugs. This research aims at looking for the interaction of isoflavonoid compounds of bark which is expected can be thrombolytic drug candidates. The method used in this research was the molecular docking with Autodock Vina and PyMOL software. The results showed that the value of ΔG binding affinity as ligands standard streptokinase -8.4 kcal/mol and isoflavonoid derivatives that have ΔG binding affinity value was lowest for the folitenol -11.5 kcal / mol and orientanol C -11.4 kcal/mol. Can be concluded that isoflavonoid derivatives in *Erythrina variegata* have better binding potential compared to streptokinase as standard ligands.



PENDAHULUAN

Trombosis merupakan suatu proses patologis, pada peristiwa ini agregasi trombosit dan bekuan fibrin menutup pembuluh darah. Trombosis arteri dapat menyebabkan *nekrosis ischemic* pada jaringan yang disuplai oleh arteri bersangkutan misalnya *infark miokard* (Majerus and Tollefsen 2001). Penyakit *Infark miokard* adalah kondisi terhentinya aliran darah pada arteri koroner yang mendarahi jantung (Simanjuntak *et al.* 2019). Penyakit ini ditandai dengan rasa sakit pada dada yang terjadi akibat sebagian otot jantung mati (Anies 2015; PERKI 2018). Salah satu penyebab terjadinya penyakit ini adalah terbentuknya aterosklerosis yaitu pengerasan dan penebalan dinding pembuluh darah arteri akibat plak (Anies 2015). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS 2013) prevalensi penyakit *infark miokard* akut tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (0,8%) diikuti Sulawesi Utara, DKI Jakarta, dan Aceh, masing-masing 0,7% (Budiman dkk. 2015).

Obat-obat trombolitik merupakan suatu terapi untuk penyakit *infark miokard*. Golongan obat ini dapat melarutkan trombus yang sudah terbentuk dengan mengkatalisasi plasmin dari plasminogen. Obat-obat ini menimbulkan suatu keadaan pelarutan/lisis tergeneralisasi saat pemberian secara intravena (Hambleton & O'Reilly 2002). Golongan obat trombolitik terdiri dari streptokinase, urokinase, dan t-PA (Aktivator Plasminogen Jaringan). Streptokinase merupakan terapi pertama untuk mengembalikan aliran darah ke arteri koroner yang mengalami trombosis. Obat ini merupakan protein yang diperoleh dari *streptococcus* yang dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin (Fletcher 2007). Streptokinase adalah sediaan protein yang diperoleh dari *Streptococcus haemolyticus* kelompok C. Senyawa ini mempunyai sifat dapat bergabung dengan plasminogen manusia membentuk aktivator plasminogen. Hal ini menyebabkan perubahan konformasi yang memajukan sisi aktif pada plasminogen untuk membentuk plasmin bebas (Majerus & Tollefsen 2001).

Reseptor plasminogen adalah bentuk prekursor dari serin protease plasmin yang beredar dalam bentuk inaktif. Plasminogen terdiri dari domain Pan-apple (PAP), lima domain kringle (KR 1-5), dan domain serin protease (SP). Domain kringle memediasi interaksi dengan gumpalan fibrin dan reseptor permukaan sel. Interaksi ini memicu plasminogen menjadi bentuk terbuka yang dapat dibelah dan dikonversi menjadi plasmin oleh tipe jaringan plasminogen aktivator dan jenis urokinase (Law R *et al.* 2012). Reseptor enzim plasminogen diubah menjadi plasmin dengan

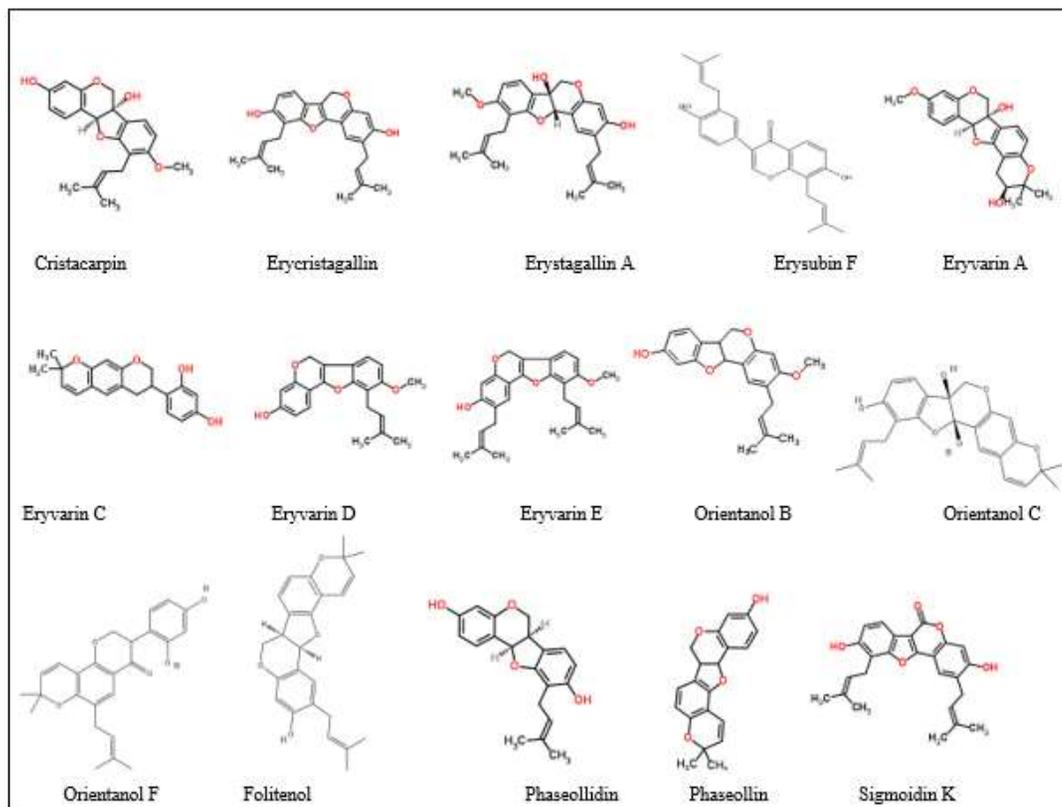
pemutusan ikatan peptida tunggal. Plasmin merupakan suatu protease yang relatif nonspesifik, senyawa ini mencerna bekuan fibrin dan protein plasma lainnya termasuk beberapa faktor koagulasi. Plasminogen dan plasmin memiliki ranah protein khusus (*kringles*) yang berikatan dengan lisin di bekuan fibrin dan memberikan spesifisitas bekuan terhadap proses-proses fibrinolitik (Zehnder 2012).

Terapi obat trombolitik cenderung melarutkan trombus patologis dan deposit fibrin pada pembuluh yang luka. Oleh karena itu obat-obat ini bersifat toksik dan menyebabkan efek samping berupa hemoragia (Majerus and Tollefsen 2001). Dalam hal ini pengobatan menggunakan herbal menjadi pilihan utama, dikarenakan minimnya efek samping yang didapat.

Salah satu jenis tanaman yang pernah diteliti sebagai agen trombolitik yaitu tanaman dadap ayam (*Erythrina variegata* L.). Bagian yang digunakan sebagai obat trombolitik adalah kulit batangnya (Shahriar 2015). Kandungan kimia yang terkandung didalam tanaman dadap ayam meliputi triterpenoid, steroid dan turunan isoflavonoid (Herlina *et al.* 2012). Hasil dari penelitian Aprilia (2021) menunjukkan bahwa pada daun dadap ayam menghasilkan kelima senyawa yaitu alkaloid 15,35 %, flavonoid 3,501 %, saponin 6,67 %, steroid 3,11 % dan tanin 0,14 %. Kandungan dalam kulit batang dadap ayam yang diduga berkhasiat sebagai agen trombolitik yaitu senyawa isoflavonoid. Berdasarkan penelitian Miao *et al.* (2013) flavonoid beraktivitas sebagai trombolitik dan dapat meningkatkan jenis aktivator plasminogen jaringan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tanaman dadap ayam memiliki aktivitas sebagai antikolesterol (Balamurugan and Shantha 2010), antibakteri (Tanaka *et al.* 2004) dan antifertilitas (Tjiphanata *et al.* 2017). Berdasarkan pada penelitian-penelitian di atas, maka mendesak untuk segera menemukan kandidat obat alami penyakit Infark Miokard yang berpotensi dan berpeluang besar untuk dijadikan obat Infark Miokard.

Penelitian dan studi tentang tanaman dadap ayam di atas juga menjelaskan bahwa keragaman tanaman dadap ayam memiliki potensi yang berkualitas baik dalam menangani penyakit Infark Miokard. Hal ini disebabkan oleh adanya senyawa-senyawa aktif dalam tanaman dadap ayam yaitu senyawa-senyawa isoflavonoid. Senyawa-senyawa isoflavonoid (**Gambar 1**) yang diperkirakan memiliki afinitas ikatan dan interaksi trombolitik ini dapat diteliti dengan metode penambatan molekul (*molecular docking*). Metode *molecular docking* adalah studi interaksi beberapa





Gambar 1. Struktur Ligan Tanaman Dadap ayam (Situs PubChem)

senyawa bahan alam yang diketahui dapat berikatan dengan molekul protein yang menggunakan aplikasi computer secara *in silico* pada tingkat molekuler. Metode ini digunakan untuk membantu menentukan senyawa yang akan ditapis. *Molecular docking* pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak *Autodock Vina* serta *PyMol* sebagai perangkat visualisasi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas ikatan dan interaksi diantara senyawa isoflavonoid dari kulit batang dadap ayam (*Erythrina variegata* L.) dengan reseptor plasminogen (4DUU) secara *in silico* melalui studi *molecular docking* untuk menentukan kandidat obat trombolitik. Terminologi *in silico* diantaranya dikenal sebagai penapisan virtual. Pendekatan secara virtual ini menjadi alternatif karena dapat digunakan untuk melakukan penapisan senyawa biologis.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras dilengkapi dengan *processor* AMD A8-6410 APU with AMD Radeon R5 Graphics CPU GHz, RAM 4 GB dan system operasi *Microsoft Windows 8.1 Pro* 64-bit, Monitor HP® 24 inci, dan jaringan internet *speedy* 10

Mbps. Perangkat lunak dilengkapi dengan paket *MGL Tools 1.5.6* yang terdiri dari *Autodock Vina*, *Autodock Tools*, *CLC Drug Discovery Workbench 2.5*, *Pymol* (DeLano Scientific LLC.), *Vegazz 3.0.3.18*, dan *Protein Bank Data* pada situs <http://www.rcsb.org/pdb>.

Bahan yang digunakan adalah struktur 3D dari reseptor plasminogen diunduh dari *Protein Bank Data* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb> yang berformat .pdb yaitu *human plasminogen* (PDB ID: 4DUU), dan struktur 3D senyawa turunan isoflavonoid, antara lain *cristacarpin*, *erycristagallin*, *erystagallin A*, *erysubin F*, *eryvarin A*, *eryvarin C*, *eryvarin D*, *eryvarin E*, *folitenol*, *orientanol B*, *orientanol C*, *orientanol F*, *phaseollidin*, *phaseollin*, dan *sigmoidin K* (Tanaka *et al.*, 2002).

Prosedur Penelitian

Penyiapan Struktur Plasminogen

Pengunduhan plasminogen dari *Protein Bank Data* pada situs <http://www.rcsb.org/pdb> yang berformat .pdb. Pemisahan makromolekul dari molekul yang tidak diperlukan menggunakan program *Discovery studio 4.5*. Hasil pemisahan tersebut disimpan dalam format .pdb.



Perancangan Struktur Ligan Tiga Dimensi

Perancangan struktur ligan dilakukan dengan *software Vegazz* dengan format gambar MDL *molfile*. Kemudian diubah menjadi bentuk *.pdb*.

Penentuan *Cavity* pada Reseptor

Penentuan *cavity* dilakukan untuk mengenali residu yang membentuk *cavity* pada reseptor. Penentuan *cavity* dilakukan dengan menggunakan *software offline CLC Drug Discovery Workbench 2.5*.

Preparasi *File Docking*

Preparasi *ligan* dilakukan dengan mengatur *number of action torsion* dan mengubah format menjadi *.pdbqt*, sedangkan preparasi reseptor dilakukan dengan menambahkan *hydrogen polar*, mengatur *grid box* agar diketahui posisi dari *binding site* dan mengubah format menjadi *.pdbqt*. Preparasi *file docking* ini menggunakan *software Autodock Tools*. *File* ini disimpan didalam satu *folder* di dalam *drive C* pada komputer.

Proses *Molecular Docking* dengan *Autodock Vina*

Autodock Vina yang berisi ligan dan protein yang berformat *.pdbqt* disimpan di *drive C*. Kemudian ligan dan protein tersebut disalin dan diubah ke dalam bentuk *notepad* disimpan dengan nama *conf*. Untuk menjalankannya menggunakan program *command prompt*.

Analisis *Molecular Docking*

Analisis *molecular docking* dilakukan dengan melihat nilai Energi bebas ikatan hasil *docking*, dilihat pada *output* dalam format *log.txt*. Kompleks ligan-reseptor yang dipilih adalah kompleks yang memiliki nilai energi bebas ikatan terendah kemudian dilakukan analisis lebih lanjut.

Visualisasi *Molecular Docking*

Visualisasi *molekular docking* dilakukan dengan menggunakan *software PyMol*. Tujuannya untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor.

HASIL & PEMBAHASAN

Plasminogen merupakan makromolekul yang akan dijadikan sebagai target *docking* yang diunduh dari *Protein Data Bank (PDB)* pada *RCSB* (<http://www.rcsb.org/pdb>). PDB ID plasminogen yaitu 4DUU yang berasal dari *Protein Data Bank* terdiri dari 791 residu asam amino yang merupakan struktur kristal sinar x dengan resolusi 5,2 Å, ditemukan pada *Homo sapiens* dan merupakan rantai tunggal tanpa ada ligan

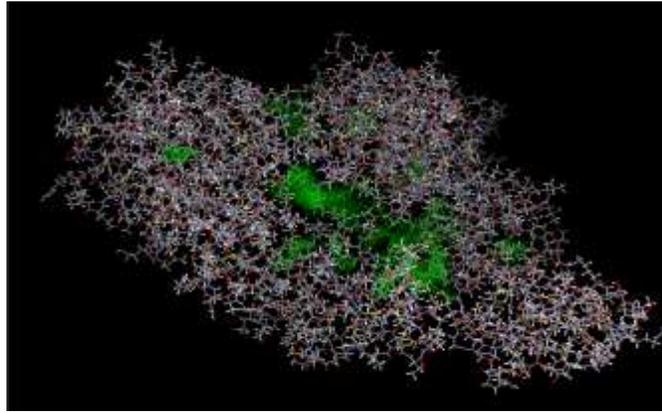
alami. PDB ID 4DUU dipilih karena merupakan plasminogen yang berfungsi lebih efisien dalam konteks bekuan fibrin (Law *et al.* 2012).

Penentuan *cavity* dilakukan untuk mengenali residu yang membentuk *cavity* dan *pocket* pada target (reseptor). Tujuannya untuk mendapat efek pemacuan terhadap reseptor plasminogen. *Cavity* merupakan suatu celah yang dimiliki oleh reseptor, sedangkan *pocket* merupakan ruang yang berada di dalam *cavity* sebagai akses terjadinya ikatan antara ligan dengan reseptor sehingga menghasilkan efek yang diharapkan. *Cavity* yang ditemukan pada reseptor target biasanya lebih dari satu *cavity*. Oleh karena itu perlu dilakukan evaluasi *cavity* untuk melihat kemungkinan *cavity* menjadi *binding site* yang sebenarnya.

Hasil pencarian *cavity* pada reseptor plasminogen, terdeteksi banyaknya *cavity* berada pada daerah – daerah reseptor plasminogen (**Gambar 2**). Hal ini menjadikan perlu dilakukannya evaluasi *cavity* dengan cara *setup binding site* pada program kerja *software CLC Drug Discovery Workbench 2.5*. Setelah dilakukan evaluasi *cavity*, daerah reseptor plasminogen yang telah terdeteksi banyaknya *cavity* menunjukkan suatu area lebih spesifik yang menggambarkan *cavity* sebenarnya sebagai *binding site* (**Gambar 3**). Area ini yang nantinya merupakan tempat terjadinya interaksi antara residu asam amino pada reseptor dengan ligan yang akan dijadikan area *gridbox*. Pada kode reseptor 4DUU tidak terdapat ligan alami sehingga area *gridbox* ditentukan dengan penentuan *cavity binding site* dengan *software CLC Drug Discovery Workbench 2.5*.

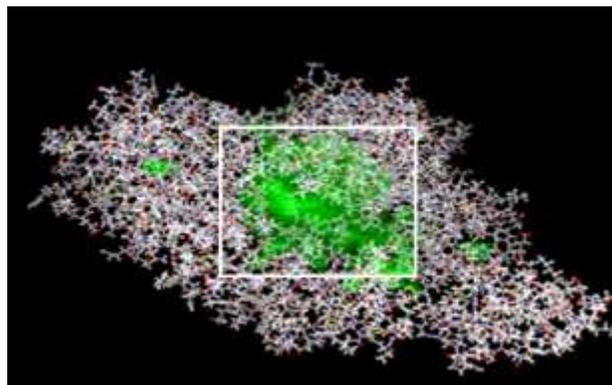
File struktur 15 ligan dadap ayam dan streptokinase yang berada dalam bentuk *.pdb* diubah ke dalam bentuk *.pdbqt* pada *software offline Autodock Tools* yang berasal dari *MGLTools 1.5.6 (Scripps Research Institute)*. Sebelum ligan diubah dalam format *.pdbqt*, ligan perlu diatur angka *torsionnya* untuk mempercepat kerja *docking* pada *Vina*. Torsi diubah pada opsi *Ligand-Torsion Tree*. Setelah torsi diubah, ligan baru disimpan dalam format *.pdbqt* pada opsi *Ligand-Output*. Plasminogen yang sudah dibersihkan sebelumnya perlu ditambahkan hidrogen dengan tujuan agar kondisi reseptor tersebut sesuai dengan pH fisiologis (pH~7) (Drie 2005). Sama seperti ligan, plasminogen juga diubah formatnya menjadi bentuk *.pdbqt*.





Gambar 2. Hasil Deteksi *Cavity* Reseptor Plasminogen (CLC *Drug Discovery Workbench* 2.5)

Keterangan: Area yang ditandai dengan spot-spot warna hijau merupakan area *cavity*



Gambar 3. Hasil Deteksi *Binding Site* Reseptor Plasminogen (CLC *Drug Discovery Workbench* 2.5)

Area yang berada pada kotak putih merupakan *cavity* sebenarnya sebagai *binding site* pada reseptor

Pada reseptor harus pula ditentukan *gridbox*. *Gridbox* merupakan tempat dimana ligan akan berinteraksi pada target reseptor (enzim) dan digambarkan dalam bentuk kubus. *Gridbox* tersebut juga diatur dalam *software offline Autodock Tools*. Penentuan *gridbox* dilakukan berdasarkan hasil dari penentuan *cavity binding site* dari *software CLC Drug Discovery Workbench 2.5* berada pada koordinat *center* $x = 5.108$, $y = -6.619$, $z = 33.731$, *size* $x = 40$, $y = 40$, $z = 40$, dan *spacing* (*amstrong*) = 1.

Proses *docking* senyawa isoflavonoid dadap ayam dan pembandingan streptokinase dijalankan dengan menggunakan *command prompt* yang sebelumnya diatur konfigurasinya menggunakan *notepad* yang sudah tersedia pada *accessories* komputer. Konfigurasi yang diatur harus mencantumkan nama reseptor, nama ligan, *file out* dengan format *.pdbqt*, *grid center*, *grid size*, dan *exhaustiveness*. Konfigurasi tersebut harus diatur dengan benar agar *command prompt* bisa membaca program tersebut. Konfigurasi disimpan dalam *folder vina* yang berada pada *drive C windows*. Syarat untuk melakukan *docking* dengan *Autodock Vina*

adalah ligan dan reseptor harus dengan format *.pdbqt* dan terdapat *gridbox*.

Analisis hasil *molecular docking* pada penelitian ini adalah nilai ΔG *binding affinity*, serta interaksi ligan dengan residu protein. Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor diperoleh sembilan konformasi ligan dengan nilai *binding affinity*. Penentuan konformasi ligan dapat dilihat dari hasil yang keluar pada *command prompt*, dari sembilan konformasi ligan dipilih satu konformasi ligan dengan energi terkecil. *Binding affinity* merupakan parameter *docking* menggunakan *Autodock Vina*. Nilai yang dilihat adalah nilai ΔG *binding affinity* (kkal/mol). Semakin kecil nilai ΔG *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi, sebaliknya semakin besar nilai ΔG *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Pebiansyah dkk. 2013).

Tabel 1 menunjukkan bahwa ke lima belas ligan tanaman memiliki kestabilan yang lebih baik dibandingkan dengan ligan standarnya yang dilihat dari nilai energi bebas. Nilai energi bebas yang digunakan adalah nilai yang paling rendah dikarenakan nilai energi



bebas rendah menunjukkan afinitas yang tinggi pada proses penambatan molekul. Ligan tanaman yang memiliki kestabilan paling baik ditunjukkan oleh folitenol dengan nilai ΔG sebesar -11.5 kkal/mol. dan orientanol C dengan nilai ΔG sebesar -11.4 kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa folitenol dan orinetanol C mempunyai interaksi yang lebih baik terhadap reseptor plasminogen dibandingkan dengan streptokinase.

Untuk melihat interaksi/afinitas antara residu asam amino dengan ligan hasil *molecular docking* dilakukan

menggunakan *software offline PyMol*. Pada *software* tersebut dapat dilihat ikatan hidrogen dan residu apa saja yang terikat.

Tabel 2 menunjukkan interaksi antara residu asam amino dengan ligan tanaman. Pada dasarnya interaksi antara reseptor dengan ligan akan menghasilkan jarak ikatan dan residu asam amino yang berikatan. Ikatan yang terjadi dapat berupa ikatan hidrogen yang merupakan gaya yang terjadi antara atom yang memiliki keelektronegatifan yang tinggi dengan atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada suatu atom

Tabel 1. Hasil *Docking* Ligan Standar dan Ligan Tanaman terhadap Reseptor Plasminogen (4DUU)

Ligan		ΔG binding affinity (kkal/mol)
Ligan Standar		-8,4
Streptokinase		-11,5
Ligan 1	Folitenol	
Ligan 2	Orientanol C	-11,4
Ligan 3	Eryvarin A	-10,9
Ligan 4	Erysubin F	-10,7
Ligan 5	Phasollin	-10,7
Ligan 6	Eryvarin C	-10,6
Ligan 7	Erystagallin A	-10,2
Ligan 8	Orientanol B	-10,0
Ligan 9	Phaseollidin	-10,0
Ligan 10	Sigmoidin K	-10,0
Ligan 11	Eryvarin E	-9,9
Ligan 12	Orientanol F	-9,9
Ligan 13	Cristacarpin	-9,8
Ligan 14	Erycristagallin	-9,7
Ligan 15	Eryvarin D	-9,3

Tabel 2. Hasil Visualisasi *Docking* Jarak Ikatan dan Residu Asam Amino Antara Ligan Standar dan Ligan Tanaman terhadap Reseptor Plasminogen (4DUU) Menggunakan *Software PyMol*

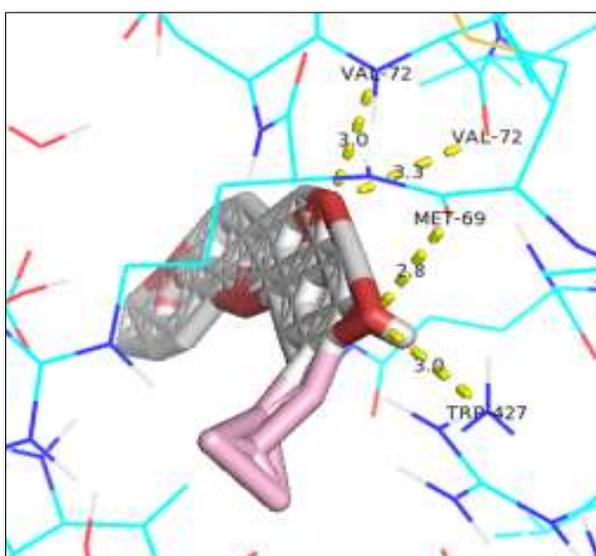
Ligan	Jarak Ikatan Hidrogen (Å)	Residu Asam amino yang Berikatan	Gugus Fungsi yang Berikatan
Streptokinase	2,7	Val 72	-OH
	3,1	Val 72	-OH
	3,2	Gly 11	-OH
Folitenol	2,8	Met 69	-OH
	3,0	Trp 427	-OH
	3,0	Val 72	-O
	3,3	Val 72	-O
Orientanol C	2,9	Met 69	-OH
	3,1	Trp 427	-OH
	3,5	Gln 10	-OH
	3,3	Gly11	-OH
	3,1	Val 72	-OH



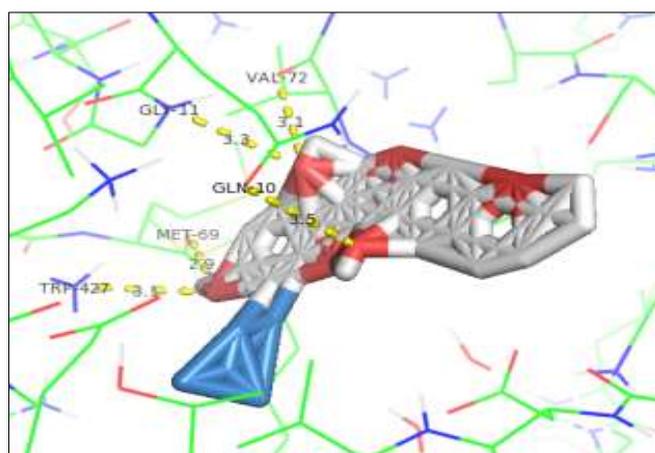
elektronegatif seperti Flour (F). Nitrogen (N). dan Oksigen (O) (Glowacki *et al.* 2013). Interaksi antara ligan standar yaitu streptokinase dengan protein plasminogen menunjukkan adanya ikatan hidrogen dari gugus –OH dengan Val72, Val72, dan Gly11. Untuk ligan kulit batang dadap ayam yang mempunyai afinitas lebih tinggi yaitu folitenol dan orientanol menunjukkan adanya ikatan hidrogen yang mirip dengan ligan standar yaitu folitenol (**Gambar 4**) berikatan dengan Val72, Val72, Met69, dan Trp427, sedangkan orientanol C (**Gambar 5**) berikatan dengan Gly11, Val72, Gln10, Met69, dan Trp427.

SIMPULAN

Senyawa turunan isoflavonoid yang terdapat pada kulit batang dadap ayam (*Erythrina variegata*) yaitu folitenol dan orientanol C menghasilkan nilai energi bebas -11.5 kkal/mol dan -11.4 kkal/mol lebih rendah dibandingkan dengan streptokinase sebagai ligan standar yaitu -8.4 kkal/mol. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ligan folitenol dan orientanol C tersebut memiliki afinitas yang lebih baik dari streptokinase.



Gambar 4. Kontak Residu Ligan Folitenol dengan Reseptor 4DUU (*Software PyMol*). Ligan berwarna abu-abu-merah dan asam amino pada reseptor berwarna biru



Gambar 5. Kontak Residu Ligan Orientanol C dengan Reseptor 4DUU (*Software PyMol*). Ligan berwarna abu-abu-merah dan asam amino pada reseptor berwarna hijau.



UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis berterima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah mendukung penelitian ini mulai dari tahap awal penelitian hingga tahap publikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anies. 2015. *Kolestrol dan Penyakit Jantung Koroner*. Ar-Ruzz Media. Jogjakarta. Hlm. 55. 57-58. 105-108.
- Aprilia, EA. 2021. Uji Kadar Fitokimia Daun Tumbuhan Dadap Ayam (*Erythrina variegata* L.) Yang Berpotensi Sebagai Obat. Skripsi thesis, Universitas Muhammadiyah Palembang.
- Balamurugan G. Shantha A. 2010. Effect of *Erythrina variegata* Seed Extract on Hyperlipidemia Elicited by High-Fat Diet in Wistar Rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied*. 2(4): 350-355.
- Brooijmans N. 2009. Docking Methods. Ligand Design and Validating Data Sets in The Structural Genomics Era. Dalam: Gu J. Bourne PE (Eds). 2009. *Structural Bioinformatics*. New York. Hlm. 645-646.
- Budiman F. Mulyadi. Lolong J. 2015. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Tingkat Kecemasan pada Pasien Infark Miokard Akut di Ruang CVCU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-Journal Keperawatan*. 3(3): 1-7.
- Drie JH. 2005. Pharmacophore-Based Virtual Screening: A Practical Perspective. Dalam: Alvarez J. Shoichet B (Eds). 2005. *Virtual Screening in Drug Discovery*. CRC Press. Boca Raton. Hlm. 169.
- Fletcher G. 2007. *Sindrom Koroner Akut-Farmakologis*. Terjemahan: Diana Iyrawati. https://lyrawati.files.wordpress.com/2008/11/koroner-akutinfarkmiokard_obat_hospfarm.pdf. Diakses 26 Maret 2018
- Glowacki ED. Vladu MI. Bauer S. 2013. Hydrogen Bonds in Molecular Solid from Biological Systems to Organic Electronics. *Journal of Material Chemistry*. 1: 3742-3753.
- Hambleton J. O'Reilly A. 2002. Obat-Obat yang Digunakan Pada Gangguan-Gangguan Pembekuan Darah. Dalam: Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 2 Edisi 8*. Terjemahan: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Salemba Medika. Jakarta. Hlm. 403.
- Herlina T. Syafruddin. Udin Z. 2012. Senyawa Aktif Antikanker Payudara dan Antimalaria dari Tumbuhan Dadap ayam (*Erythrina variegata*) Secara in Vitro. *Jurnal Manusia dan Lingkungan*. 19 (1): 30-36.
- Law RHP. Caradoc-Davies T. Cowieson N. Norvath AJ. Encarnacao JA. Steer D. Cowan A. Zhang Q. Lu BGC. Pike RN. Smith AI. Coughlin PB. Whisstock JC. 2012. The X-ray Crystal Structure of Full-Length Human Plasminogen. *Cell Reports*. 1: 185-190.
- Majerus PW. Tollefsen DM. 2001. Obat-Obat Antikoagulan. Trombolitik. dan Antiplatelet. Dalam: Hardman JG. Limbird LE (Eds). 2001. *Goodman and Gilman Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10 Vol 4*. Terjemahan: Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 1490. 1502-1503.
- Miao M. MD. Zhang X. Wang L. 2013. Persimmon Leaf Flavonoid Induces Brain Ischemic Tolerance in Mice. *Neural Regeneration Research*. 8(28): 2625-2632.
- Pebiansyah A. Purwanto. Priatna E. 2013. Sintesis Senyawa 3-(4-metilbenzoil)-1-Feniltiourea Sebagai Kandidat Antikanker (Studi Interaksi dan Toksisitas Secara *in Silico*). *Jurnal Penelitian Skripsi*. STIKes Bakti Tunas Husada. Tsikmalaya. Hlm. 8-9.
- PERKI. 2018. Pedomannya Tata Laksana Sindrom Koroner Akut. Edisi keempat. Indonesian Heart Association.
- Simanjuntak GV. Simamora M. Sitorus HF. 2019. Perbandingan outcome pasien infark miokard akut dengan dan tanpa diabetes mellitus. *Jurnal Kebidanan dan Keperawatan 'Aisyiyah'*. 15 (2): 111-116
- Tanaka H. Sato M. Fujiwara S. Hirata M. Etoh H. Takeuchi H. 2002. Antibacterial Activity of Isoflavonoids Isolated from *Erythrina variegata* Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Microbiology*. 35: 494-498
- Tjiphanata S. De Queljoe E. Sudewi S. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dadap Ayam (*Erythrina variegata* L.) Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*. 6(3) : 91-98
- Zehnder JL. 2012. Obat yang Digunakan Pada Gangguan Koagulasi. Dalam: Katzung BG. Masters SB. Trevor AJ (Eds). 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol 2*. Terjemahan: Pendit BU. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 687.

